



Bescheinigung

Die BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG in Ingelheim, Rhein/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Bicyclische Heterocyclen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung"

am 27. Februar 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole C 07 D und A 61 K der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 11. November 1999

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Seiler

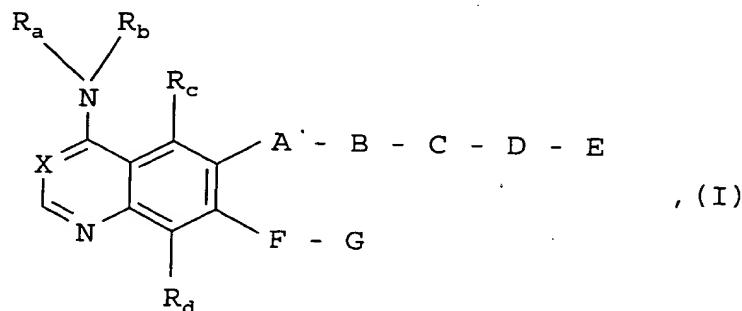
Aktenzeichen: 199 08 567.6

Boehringer Ingelheim Pharma KG
D-55216 Ingelheim/Rhein Himmelsbach

Case 5/1252-FL
Prioritätstext

Bicyclische Heterocyclen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel



deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze, insbesonders deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch Tyrosinkinasen vermittelte Signaltransduktion, deren Verwendung zur Behandlung von Krankheiten, insbesondere von Tumorerkrankungen, von Erkrankungen der Lunge und der Atemwege und deren Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

R_a ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe,

R_b eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R_1 bis R_3 substituiert ist, wobei

R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

eine C_{1-4} -Alkyl-, Hydroxy-, C_{1-4} -Alkoxy-, C_{3-6} -Cycloalkyl-, C_{4-6} -Cycloalkoxy-, C_{2-5} -Alkenyl- oder C_{2-5} -Alkinylgruppe,

eine C_{3-5} -Alkenyloxy- oder C_{3-5} -Alkinyloxygruppe, wobei der ungesättigte Teil nicht mit dem Sauerstoffatom verknüpft sein kann,

eine C_{1-4} -Alkylsulfenyl-, C_{1-4} -Alkylsulfinyl-, C_{1-4} -Alkylsulfonyl-, C_{1-4} -Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethylsulfenyl-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,

eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyl- oder Ethoxygruppe,

eine Cyano- oder Nitrogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-4} -Alkylgruppen substituierte Aminogruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und

R_3 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine C_{1-4} -Alkyl-, Trifluormethyl- oder C_{1-4} -Alkoxygruppe darstellen,

R_c und R_d , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom, eine Methoxygruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Methoxy-, Dimethylamino-, Diethylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe substituierte Methylgruppe,

X eine durch eine Cyanogruppe substituierte Methingruppe oder ein Stickstoffatom,

A ein Sauerstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1-4} -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe,

B eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

C eine 1,3-Allenyl-, 1,1- oder 1,2-Vinylengruppe, die jeweils durch eine oder zwei Methylgruppen oder durch eine Trifluormethylgruppe substituiert sein können,

eine Ethinylengruppe oder

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Methylgruppen oder durch eine Trifluormethylgruppe substituierte 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe,

D eine Alkylen-, -CO-alkylen- oder $-SO_2$ -alkylengruppe, in denen der Alkylenteil jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatome enthält und zusätzlich 1 bis 4 Wasserstoffatome im Alkylenteil durch Fluoratome ersetzt sein können, wobei die Verknüpfung der -CO-alkylen- oder $-SO_2$ -alkylengruppe mit der benachbarten Gruppe C jeweils über die Carbonyl- oder Sulfonylgruppe erfolgen muß,

eine -CO-O-alkylen-, -CO-NR₄-alkylen- oder $-SO_2$ -NR₄-alkylengruppe, in denen der Alkylenteil jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatome enthält, wobei die Verknüpfung mit der benachbarten Gruppe C jeweils über die Carbonyl- oder Sulfonylgruppe erfolgen muß, in denen

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe darstellt,

oder, falls D an ein Kohlenstoffatom des Restes E gebunden ist, auch eine Bindung

oder, falls D an ein Stickstoffatom des Restes E gebunden ist, auch ein Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

E eine R_6O-CO -alkylen- NR_5- , $(R_7O-PO-OR_8)-$ -alkylen- NR_5- oder $(R_7O-PO-R_9)-$ -alkylen- NR_5- -Gruppe, in denen jeweils der Alkylenteil, welcher geradkettig ist und 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, zusätzlich durch eine oder zwei C_{1-2} -Alkylgruppen oder durch eine R_6O-CO- oder $R_6O-CO-C_{1-2}$ -alkylgruppe substituiert sein kann, wobei

R_5 ein Wasserstoffatom,

eine C_{1-4} -Alkylgruppe, die durch eine Hydroxy-, C_{1-4} -Alkoxy-, Carboxy-, R_6O-CO- , $(R_7O-PO-OR_8)-$, $(R_7O-PO-R_9)-$, Amino-, C_{1-4} -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-aminogruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder $N-(C_{1-4}$ -Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine C_{3-7} -Cycloalkyl- oder C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkylgruppe,

R_6 , R_7 und R_8 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom,

eine C_{1-8} -Alkylgruppe, die durch eine Hydroxy-, C_{1-4} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-4} -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-aminogruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder $N-(C_{1-4}$ -Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierte C_{4-7} -Cycloalkylgruppe,

eine C_{3-5} -Alkenyl- oder C_{3-5} -Alkinylgruppe, wobei der ungesättigte Teil nicht mit dem Sauerstoffatom verknüpft sein kann,

eine C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-4} -alkyl-, Aryl-, Aryl- C_{1-4} -alkyl- oder $R_gCO-O-(R_eCR_f)-$ Gruppe, wobei

R_e und R_f , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe und

R_g eine C_{1-4} -Alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl-, C_{1-4} -Alkoxy- oder C_{5-7} -Cycloalkoxygruppe darstellen,

und R_g eine C_{1-4} -Alkyl-, Aryl- oder Aryl- C_{1-4} -alkylgruppe darstellen,

eine 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, die durch eine R_6O-CO- , $(R_7O-PO-OR_8)-$, $(R_7O-PO-R_9)-$, $R_6O-CO-C_{1-4}$ -alkyl-, $(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}$ -alkyl- oder $(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}$ -alkylgruppe substituiert ist, in denen R_6 bis R_9 , wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Piperazino- oder Homopiperazinogruppe, die in 4-Stellung durch den Rest R_{10} und zusätzlich an einem Ringkohlenstoffatom durch eine R_6O-CO- , $(R_7O-PO-OR_8)-$, $(R_7O-PO-R_9)-$, $R_6O-CO-C_{1-4}$ -alkyl-, $(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}$ -alkyl- oder $(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}$ -alkylgruppe substituiert ist, in denen R_6 bis R_9 , wie vorstehend erwähnt definiert sind und

R_{10} ein Wasserstoffatom, eine C_{1-4} -Alkyl-, Formyl-, C_{1-4} -Alkylcarbonyl- oder C_{1-4} -Alkylsulfonylgruppe darstellt,

eine Piperazino- oder Homopiperazinogruppe, die jeweils in 4-Stellung durch eine $R_6O-CO-C_{1-4}$ -alkyl-, $(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}$ -alkyl-

oder $(R_7O-PO-R_9) - C_{1-4}$ -alkylgruppe substituiert ist, in denen R_6 bis R_9 , wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine in 1-Stellung durch den Rest R_{10} substituierte Pyrrolidinyl-, Piperidinyl- oder Hexahydroazepinylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Ringe jeweils zusätzlich an einem Kohlenstoffatom durch eine R_6O-CO- , $(R_7O-PO-OR_8) -$, $(R_7O-PO-R_9) -$, $R_6O-CO-C_{1-4}$ -alkyl-, $(R_7O-PO-OR_8) - C_{1-4}$ -alkyl- oder $(R_7O-PO-R_9) - C_{1-4}$ -alkylgruppe substituiert sind, in denen R_6 bis R_{10} , wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine in 1-Stellung durch eine $R_6O-CO-C_{1-4}$ -alkyl-, $(R_7O-PO-OR_8) - C_{1-4}$ -alkyl- oder $(R_7O-PO-R_9) - C_{1-4}$ -alkylgruppe substituierte Pyrrolidinyl-, Piperidinyl- oder Hexahydroazepinylgruppe, in denen R_6 bis R_9 , wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Aminogruppe oder eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 C_{1-4} -Alkylgruppen substituierte Aminogruppe, in der die Alkylreste gleich oder verschieden sein können und jeder Alkylteil ab Position 2 durch eine Hydroxy-, C_{1-4} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-4} -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-aminogruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder $N-(C_{1-4}$ -Alkyl)-imino-Gruppe ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Methylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R_{10} substituierte Imino-Gruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei R_{10} wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Methylgruppen substituierte Imidazolylgruppe,

eine C₅₋₇-Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R₁₀ substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei R₁₀ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

oder D zusammen mit E ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte C₁₋₄-Alkylgruppe,

eine C₃₋₆-Cycloalkylgruppe,

eine Aryl-, Heteroaryl-, C₁₋₄-Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxy carbonyl-, R₉CO-O-(R_eCR_f)-O-CO-, (R₉O-PO-OR₈) - oder (R₉O-PO-R₉) -Gruppe, in denen R_e bis R₉ und R_f bis R₉ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminocarbonylgruppe oder

eine Carbonylgruppe, die durch eine 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R₁₀ substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, wobei R₁₀ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

F eine C₁₋₆-Alkylengruppe, eine -O-C₁₋₆-alkylengruppe, wobei der Alkylenteil mit dem Rest G verknüpft ist, oder auch ein Sauerstoffatom, wobei dieses nicht mit einem Stickstoffatom des Restes G verknüpft sein kann, und

G eine R_6O-CO -alkylen- NR_5 -, $(R_7O-PO-OR_8)$ -alkylen- NR_5 - oder $(R_7O-PO-R_9)$ -alkylen- NR_5 -Gruppe, in denen jeweils der Alkylen- teil, welcher geradkettig ist und 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, zusätzlich durch eine oder zwei C_{1-2} -Alkylgruppen oder durch eine R_6O-CO - oder $R_6O-CO-C_{1-2}$ -alkylgruppe substituiert sein kann, wobei R_5 bis R_9 , wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, die durch eine R_6O-CO -, $(R_7O-PO-OR_8)$ -, $(R_7O-PO-R_9)$ -, $R_6O-CO-C_{1-4}$ -alkyl-, $(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}$ -alkyl- oder $(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}$ -alkylgruppe substituiert ist, in denen R_6 bis R_9 , wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Piperazino- oder Homopiperazinogruppe, die in 4-Stellung durch den Rest R_{10} und zusätzlich an einem Ringkohlenstoffatom durch eine R_6O-CO -, $(R_7O-PO-OR_8)$ -, $(R_7O-PO-R_9)$ -, $R_6O-CO-C_{1-4}$ -alkyl-, $(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}$ -alkyl- oder $(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}$ -alkylgruppe substituiert ist, in denen R_6 bis R_{10} , wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Piperazino- oder Homopiperazinogruppe, die jeweils in 4-Stellung durch eine $R_6O-CO-C_{1-4}$ -alkyl-, $(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}$ -alkyl- oder $(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}$ -alkylgruppe substituiert ist, in denen R_6 bis R_9 , wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine in 1-Stellung durch den Rest R_{10} substituierte Pyrrolidi- nyl-, Piperidinyl- oder Hexahydroazepinylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Ringe jeweils zusätzlich an einem Kohlenstoffatom durch eine R_6O-CO -, $(R_7O-PO-OR_8)$ -, $(R_7O-PO-R_9)$ -, $R_6O-CO-C_{1-4}$ -alkyl-, $(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}$ -alkyl- oder $(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}$ -alkylgruppe substituiert sind, in denen R_6 bis R_{10} , wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine in 1-Stellung durch eine $R_6O-CO-C_{1-4}$ -alkyl-, $(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}$ -alkyl- oder $(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}$ -alkylgruppe substituierte Pyrro-

lidinyl-, Piperidinyl- oder Hexahydroazepinylgruppe, in denen R₆ bis R₉ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Aminogruppe oder eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 C₁₋₄-Alkylgruppen substituierte Aminogruppe, in der die Alkylreste gleich oder verschieden sein können und jeder Alkylteil ab Position 2 durch eine Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminogruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C₁₋₄-Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Methylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R₁₀ substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei R₁₀ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Methylgruppen substituierte Imidazolylgruppe,

eine C₅₋₇-Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R₁₀ substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei R₁₀ wie vorstehend erwähnt definiert ist, oder

F und G zusammen ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom,

eine gegebenenfalls ab Position 2 durch eine Hydroxy- oder C_{1-4} -Alkoxygruppe substituierte C_{1-6} -Alkoxygruppe,

eine C_{1-6} -Alkoxygruppe, die durch eine R_6O-CO- , $(R_7O-PO-OR_8)$ - oder $(R_7O-PO-R_9)$ -Gruppe substituiert ist, wobei R_6 bis R_9 , wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine C_{4-7} -Cycloalkoxy- oder C_{3-7} -Cycloalkoxy- C_{1-4} -alkoxygruppe, eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 C_{1-4} -Alkylgruppen substituierte Aminogruppe,

eine 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylenegruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R_{10} substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, wobei R_{10} wie vorstehend erwähnt definiert ist,

mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Reste E, G oder F zusammen mit G eine R_6O-CO- , $(R_7O-PO-OR_8)$ - oder $(R_7O-PO-R_9)$ -Gruppe oder

D zusammen mit E eine $R_gCO-O-(R_eCR_f)-O-CO-$, $(R_7O-PO-OR_8)$ - oder $(R_7O-PO-R_9)$ -Gruppe enthält.

Unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Arylteilen ist eine Phenylgruppe zu verstehen, die jeweils durch R_{12} monosubstituiert, durch R_{13} mono-, di- oder trisubstituiert oder durch R_{12} monosubstituiert und zusätzlich durch R_{13} mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

R_{12} eine Cyano-, Carboxy-, C_{1-4} -Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkylsulfenyl-, C_{1-4} -Alkylsulfinyl-, C_{1-4} -Alkylsulfonyl-, Hydroxy-, C_{1-4} -Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethyloxy-, Nitro-, Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, C_{1-4} -Alkyl-

carbonylamino-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-C₁₋₄-alkylcarbonylamino-, C₁₋₄-Alkylsulfonylamino-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-C₁₋₄-alkylsulfonyl-amino-, Aminosulfonyl-, C₁₋₄-Alkylaminosulfonyl- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminosulfonylgruppe oder eine Carbonylgruppe, die durch eine 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C₁₋₄-Alkyl)-imino-Gruppe ersetzt sein kann, und

R₁₃ ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine C₁₋₄-Alkyl-, Trifluormethyl- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe oder

zwei Reste R₁₃, sofern sie an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, zusammen eine C₃₋₅-Alkylen-, Methylenedioxy- oder 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe darstellen.

Ferner ist unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Resten erwähnten Heteroarylgruppen eine 5-gliedrige heteroaromatische Gruppe, die eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und ein oder zwei Stickstoffatome enthält, oder eine 6-gliedrige heteroaromatische Gruppe zu verstehen, die ein, zwei oder drei Stickstoffatome enthält,

wobei die vorstehend erwähnten 5-gliedrigen heteroaromatischen Gruppen jeweils durch 1 oder 2 Methyl- oder Ethylgruppen und die vorstehend erwähnten 6-gliedrigen heteroaromatischen Gruppen jeweils durch 1 oder 2 Methyl- oder Ethylgruppen oder durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine Trifluormethyl-, Hydroxy-, Methoxy- oder Ethoxygruppe substituiert sein können.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R_a ein Wasserstoffatom,

R_b eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R_1 bis R_3 substituiert ist, wobei

R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine Methyl-, Trifluormethyl-, Ethinyl-, Methoxy- oder Cyanogruppe und

R_3 ein Wasserstoffatom darstellen,

R_c und R_d jeweils ein Wasserstoffatom,

X eine durch eine Cyanogruppe substituierte Methingruppe oder ein Stickstoffatom,

A eine Iminogruppe,

B eine Carbonylgruppe,

C eine 1,1- oder 1,2-Vinylengruppe, eine Ethinylen- oder 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe,

D eine geradkettige C_{1-3} -Alkylengruppe oder eine $-CO-NH-C_{2-3}-$ -alkylengruppe, in der der Alkylanteil geradkettig ist und die Verknüpfung mit der benachbarten Gruppe C über die Carbonylgruppe erfolgt,

oder, falls D an ein Kohlenstoffatom des Restes E gebunden ist, auch eine Bindung,

E eine R_6O-CO -alkylen- NR_5 -Gruppe, in der der Alkylenteil, welcher geradkettig ist und 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, zusätzlich durch eine Methyl-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Methoxycarbonylmethyl- oder Ethoxycarbonylmethylgruppe substituiert sein kann, wobei

R_5 eine C_{1-4} -Alkyl-, $R_6O-CO-CH_2-$, Cyclopropyl- oder Cyclopropylmethylgruppe und

R_6 eine C_{1-6} -Alkyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, C_{3-6} -Cycloalkylmethyl- oder Benzylgruppe darstellen,

eine durch eine R_6O-CO -Gruppe substituierte Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe oder eine durch eine $R_6O-CO-CH_2$ -Gruppe substituierte Piperidinogruppe, in denen R_6 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine 4-Piperidinylgruppe, die in 1-Stellung durch eine $R_6O-CO-C_{1-3}$ -alkylgruppe substituiert ist, in der der Alkylteil geradkettig ist und R_6 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Piperazinogruppe, die in 4-Stellung durch eine $R_6O-CO-C_{1-3}$ -alkylgruppe substituiert ist, in der der Alkylteil geradkettig ist und R_6 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Piperazinogruppe, die in 4-Stellung durch eine Methylgruppe und in 2- oder 3-Stellung durch eine R_6O-CO -gruppe substituiert ist, wobei R_6 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine $(R_7O-PO-OR_8)-CH_2-NR_5$ - oder $(R_7O-PO-R_9)-CH_2-NR_5$ -Gruppe, wobei R_5 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

R_7 und R_8 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine Methyl-, Ethyl- oder $R_9CO-O-(R_eCR_f)$ -Gruppe, wobei

R_e ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe,

R_f ein Wasserstoffatom und

R_g eine C_{1-4} -Alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy- oder C_{5-6} -Cycloalkoxygruppe darstellen,

und R_h eine Methyl- oder Ethylgruppe darstellen,

oder D zusammen mit E ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Tri-fluormethyl-, Phenyl- oder $R_gCO-O-(R_eCR_f)-O-CO$ -Gruppe, in der R_e bis R_g wie vorstehend erwähnt definiert sind,

F eine $-O-C_{1-4}$ -alkylengruppe, in der der Alkylenteil geradkettig und mit dem Rest G veknüpft ist, oder ein Sauerstoffatom, wobei dieses nicht mit einem Stickstoffatom des Restes G verknüpft sein kann, und

G eine R_6O-CO -alkylen- NR_5 -Gruppe, in der der Alkylenteil, welcher geradkettig ist und 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, zusätzlich durch eine Methyl-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Methoxycarbonylmethyl- oder Ethoxycarbonylmethylgruppe substituiert sein kann, wobei R_5 und R_6 wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine durch eine R_6O-CO -Gruppe substituierte Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe oder eine durch eine $R_6O-CO-CH_2$ -Gruppe substituierte Piperidinogruppe, in denen R_6 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine 4-Piperidinylgruppe, die in 1-Stellung durch eine $R_6O-CO-C_{1-3}$ -alkylgruppe substituiert ist, in der der Alkylteil geradkettig ist und R_6 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Piperazinogruppe, die in 4-Stellung durch eine $R_6O-CO-C_{1-3}$ -alkylgruppe substituiert ist, in der der Alkylteil geradkettig ist und R_6 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

oder F und G zusammen ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine R_6O-CO -Gruppe substituierte C_{1-3} -Alkoxygruppe, in der R_6 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

mit der Maßgabe bedeuten, daß mindestens einer der Reste E, G oder F zusammen mit G eine R_6O-CO- , $(R_7O-PO-OR_8)-$ oder $(R_7O-PO-CH_3)-$ Gruppe oder

D zusammen mit E eine $R_9CO-O-(R_eCR_f)-O-CO$ -Gruppe enthält,

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R_a ein Wasserstoffatom,

R_b eine durch die Reste R_1 bis R_3 substituierte Phenylgruppe, in der

R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom und

R_3 ein Wasserstoffatom darstellen,

R_c und R_d jeweils ein Wasserstoffatom,

X ein Stickstoffatom,

A eine Iminogruppe,

B eine Carbonylgruppe,

C eine 1,2-Vinylengruppe,

D eine Methylen- oder -CO-NH-C₂₋₃-alkylengruppe, in der der Alkylenteil geradkettig ist und die Verknüpfung mit der benachbarten Gruppe C über die Carbonylgruppe erfolgt,

E eine R₆O-CO-CH₂-NR₅-Gruppe, in der

R₅ eine Methyl- oder R₆O-CO-CH₂-Gruppe darstellt und R₆ jeweils eine C₁₋₄-Alkyl- oder Cyclohexylgruppe bedeutet,

oder D zusammen mit E ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

F eine -O-C₁₋₃-alkylengruppe, in der der Alkylenteil geradkettig und mit dem Rest G verknüpft ist, oder ein Sauerstoffatom, wobei dieses nicht mit einem Stickstoffatom des Restes G verknüpft sein kann, und

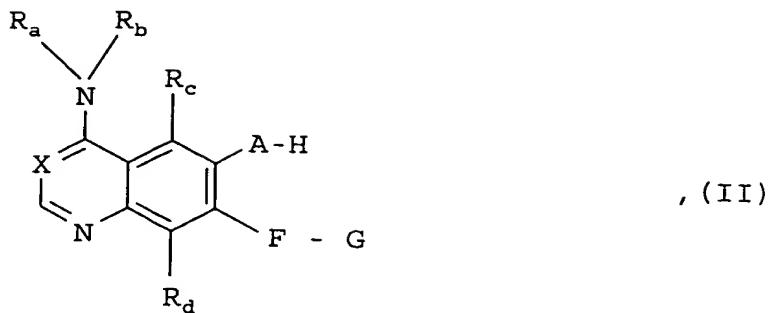
G eine 4-Piperidinylgruppe, die in 1-Stellung durch eine R₆O-CO-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist, oder eine Piperezinogruppe, die in 4-Stellung durch eine R₆O-CO-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist, in denen jeweils der Alkylteil geradkettig ist und R₆ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

oder F und G zusammen ein Wasserstoffatom oder eine Methoxygruppe mit der Maßgabe bedeuten, daß mindestens einer der Reste E oder G eine R₆O-CO-Gruppe enthält,

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich beispielsweise nach folgenden Verfahren herstellen:

a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a bis R_d , A, F, G und X wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

B bis E wie eingangs erwähnt definiert sind und Z_1 eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor- oder Bromatom, oder eine Hydroxygruppe darstellt.

Die Umsetzung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base und gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen -50 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -20 und 80°C, durchgeführt.

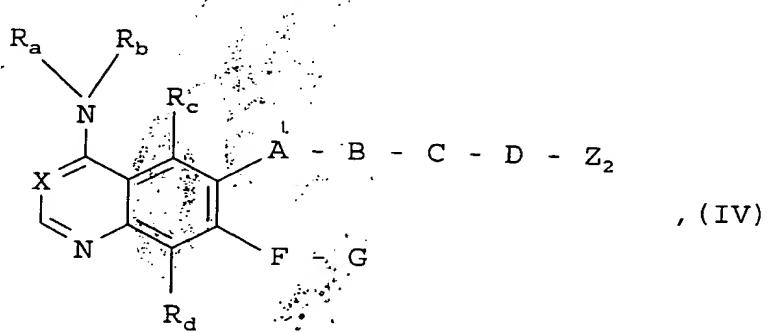
Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III, in der Z_1 eine Austrittsgruppe darstellt, wird die Umsetzung gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan zeckmäßigerweise in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, Pyridin oder 2-Dimethylaminopyridin, in Gegenwart von N-Ethyl-diisopropylamin (Hünig-Base), wobei diese organischen Basen gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen kön-

nen, oder in Gegenwart einer anorganischen Base wie Natriumkarbonat, Kaliumcarbonat oder Natronlauge zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen -50 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -20 und 80°C, durchgeführt.

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III, in der Z_1 eine Hydroxygruppe darstellt, wird die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, Hexamethyl-disilazan, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benztriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylamino-pyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Toluol, Chlorbenzol, Dimethylsulfoxid, Ethylenglycolmonomethylether, Ethylenglycol-diethylether oder Sulfolan und gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie 4-Dimethylaminopyridin bei Temperaturen zwischen -50 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -20 und 80°C, durchgeführt.

b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der der Rest E über ein Stickstoffatom mit dem Rest D-verknüpft ist:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a bis R_d , A bis D, F, G und X wie eingangs erwähnt definiert sind und

Z_2 eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine substituierte Hydroxy- oder Sulfonyloxygruppe wie ein Chlor- oder Bromatom, eine Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

E' einen der für E eingangs erwähnten Reste darstellt, der über ein Stickstoffatom mit dem Rest D verknüpft ist.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Isopropanol, Butanol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Toluol, Chlorbenzol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Methylenchlorid, Ethylenglycolmonomethylether, Ethylenglycoldiethyl-ether oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder tertiären organischen Base, z.B. Natriumcarbonat oder Kaliumhydroxid, einer tertiären organischen Base, z.B. Triethylamin, oder in Gegenwart von N-Ethyl-diisopropylamin (Hünig-Base), wobei diese organischen Basen gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, und gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie einem Alkali-halogenid bei Temperaturen zwischen -20 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 100°C, durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel oder in einem Überschuß der eingesetzten Verbindung der allgemeinen Formel V durchgeführt werden.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, so kann diese mittels Acylierung oder Sulfonylierung in eine entsprechende Acyl- oder Sulfonylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, so kann diese mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxy- oder Hydroxyphosphorylgruppe enthält, so kann diese mittels Veresterung in einen entsprechenden Ester der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxy- oder Estergruppe enthält, so kann diese durch Umsetzung mit einem Amin in ein entsprechendes Amid der allgemeinen Formel I übergeführt werden.

Die nachträgliche Veresterung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan oder besonders vorteilhaft in einem entsprechenden Alkohol gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benztriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylamino-pyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenyl-phosphin/Tetrachlorkohlenstoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Esterbildung kann auch durch Umsetzung einer Verbindung, die eine Carboxy- oder Hydroxyphosphorylgruppe enthält, mit einem entsprechenden Alkylhalogenid erfolgen.

Die nachträgliche Acylierung oder Sulfonylierung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenechlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan mit einem entsprechenden Acyl- oder Sulfonylderivat gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäure-isobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benztriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylamino-pyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Alkylierung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenechlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan mit einem Alkylierungsmittel wie einem entsprechenden Halogenid oder Sulfonsäureester, z.B. mit Methyljodid, Ethylbromid, Dimethylsulfat oder Benzylchlorid, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Die nachträgliche reduktive Alkylierung wird mit einer entsprechenden Carbonylverbindung wie Formaldehyd, Acetaldehyd, Propionaldehyd, Aceton oder Butyraldehyd in Gegenwart eines komplexen Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natriumtriacetoxyborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid zweckmäßigerweise bei einem pH-Wert von 6-7 und bei Raumtemperatur oder in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium/Kohle, bei einem

Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar durchgeführt. Die Methylierung kann auch in Gegenwart von Ameisensäure als Reduktionsmittel bei erhöhten Temperaturen, z.B. bei Temperaturen zwischen 60 und 120°C, durchgeführt werden.

Die nachträgliche Amidbildung wird durch Umsetzung eines entsprechenden reaktionsfähigen Carbonsäurederivates mit einem entsprechenden Amin gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan, wobei das eingesetzte Amin gleichzeitig als Lösungsmittel dienen kann, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base oder mit einer entsprechenden Carbonsäure in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benztriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylaminopyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Phosphono-, O-Alkyl-phosphono-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Methyl-, Ethyl-, tert-Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert-Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyran-ylgruppe,

als Schutzreste für eine Phosphonogruppe eine Alkylgruppe wie die Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- oder n-Butylgruppe, die Phenyl- oder Benzylgruppe und

als Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Amino- gruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxy- carbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Die Spaltung nur eines Alkylrestes von einer O,O'-Dialkylphosphonogruppe erfolgt beispielsweise mit Natriumiodid in einem Lösungsmittel wie Aceton, Ethyl-methylketon, Acetonitril oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen 40 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 60 und 100°C.

Die Abspaltung beider Alkylreste von einer O,O'-Dialkyl-phosphonogruppe erfolgt beispielsweise mit Jodtrimethylsilan, Bromtrimethylsilan oder Chlortrimethylsilan/Natriumiodid in einem Lösungsmittel wie Methylchlorid, Chloroform oder Acetonitril bei Temperaturen zwischen 0°C und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können bei-

spielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971)) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrellnung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)-oder (-)-Menthylloxycarbonyl in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxy-, Hydroxyphosphoryl-, Sulfo- oder 5-Tetrazolylgruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis V sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach an sich literaturbekannten Verfahren (siehe Beispiele I bis VII).

Beispielsweise erhält man eine Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel II durch Umsetzung einer in 6-Stellung entsprechend substituierten Fluor-nitroverbindung mit einem entsprechenden Alkoholat und anschließender Reduktion der so erhaltenen Nitroverbindung oder

eine Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel IV durch Umsetzung einer in 6-Stellung entsprechend substituierten Fluor-nitroverbindung mit einem entsprechenden Alkoholat, anschließender Reduktion der so erhaltenen Nitroverbindung und anschließend Acylierung mit einer entsprechenden Verbindung.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch den Epidermal Growth Factor-Rezeptor (EGF-R) vermittelte Signaltransduktion, wobei diese beispielsweise durch eine Inhibition der Ligandenbindung, der Rezeptordimerisierung oder der Tyrosinkinase selbst bewirkt werden kann. Außerdem ist es möglich, daß die Signalübertragung an weiter abwärtsliegenden Komponenten blockiert wird.

Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurden wie folgt geprüft:

Die Hemmung der EGF-R vermittelten Signalübertragung kann z.B. mit Zellen nachgewiesen werden, die humanen EGF-R exprimieren und deren Überleben und Proliferation von Stimulierung durch EGF bzw. TGF-alpha abhängt. Hier wurde eine Interleukin-3-(IL-3) abhängige Zelllinie murinen Ursprungs verwendet, die derart genetisch verändert wurde, daß sie funktionellen humanen EGF-R exprimiert. Die Proliferation dieser F/L-HERc genannten Zellen kann daher entweder durch murines IL-3 oder durch EGF stimuliert werden (siehe von Rüden, T. et al. in EMBO J. 7, 2749-2756 (1988) und Pierce, J. H. et al. in Science 239, 628-631 (1988)).

Als Ausgangsmaterial für die F/L-HERc Zellen diente die Zelllinie FDC-P1, deren Herstellung von Dexter, T. M. et al. in J. Exp. Med. 152, 1036-1047 (1980) beschrieben wurde. Alternativ können aber auch andere Wachstumsfaktor-abhängige Zellen verwendet werden (siehe beispielsweise Pierce, J. H. et al. in Science 239, 628-631 (1988), Shibuya, H. et al. in Cell 70, 57-67 (1992) und Alexander, W. S. et al. in EMBO J. 10, 3683-3691 (1991)). Zur Expression der humanen EGF-R cDNA (siehe Ullrich, A. et al. in Nature 309, 418-425 (1984)) wurden rekombinante Retroviren verwendet, wie in von Rüden, T. et al., EMBO J. 7, 2749-2756 (1988) beschrieben, mit dem Unterschied,

daß zur Expression der EGF-R cDNA der retrovirale Vektor LXSN (siehe Miller, A. D. et al. in BioTechniques 7, 980-990 (1989)) eingesetzt wurde und als Verpackungszelle die Linie GP+E86 (siehe Markowitz, D. et al. in J. Virol. 62, 1120-1124 (1988)) diente.

Der Test wurde wie folgt durchgeführt:

F/L-HERc Zellen wurden in RPMI/1640 Medium (BioWhittaker), supplementiert mit 10 % foetalem Rinderserum (FCS, Boehringer Mannheim), 2 mM Glutamin (BioWhittaker), Standardantibiotika und 20 ng/ml humanem EGF (Promega), bei 37°C und 5% CO₂ kultiviert. Zur Untersuchung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden $1,5 \times 10^4$ Zellen pro Vertiefung in Triplikaten in 96-Loch-Platten in obigem Medium (200 μ l) kultiviert, wobei die Proliferation der Zellen entweder mit EGF (20 ng/ml) oder murinem IL-3 stimuliert wurde. Als Quelle für IL-3 dienten Kulturüberstände der Zelllinie X63/0 mIL-3 (siehe Karasuyama, H. et al. in Eur. J. Immunol. 18, 97-104 (1988)). Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in 100% Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst und in verschiedenen Verdünnungen den Kulturen zugefügt, wobei die maximale DMSO Konzentration 1% betrug. Die Kulturen wurden für 48 Stunden bei 37°C inkubiert.

Zur Bestimmung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde die relative Zellzahl mit dem Cell Titer 96TM AQueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay (Promega) in O.D. Einheiten gemessen. Die relative Zellzahl wurde in Prozent der Kontrolle (F/LHERc Zellen ohne Inhibitor) berechnet und die Wirkstoffkonzentration, die die Proliferation der Zellen zu 50% hemmt (IC₅₀), abgeleitet. Hierbei wurden folgende Ergebnisse erhalten:

Verbindung (Beispiel Nr.)	Hemmung der EGF-ab- hängigen Prolife- ration IC ₅₀ [nM]
1	2.6

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I hemmen somit die Signaltransduktion durch Tyrosinkinasen, wie am Beispiel des humanen EGF-Rezeptors gezeigt wurde, und sind daher nützlich zur Behandlung pathophysiologischer Prozesse, die durch Überfunktion von Tyrosinkinasen hervorgerufen werden. Das sind z.B. benigne oder maligne Tumoren, insbesondere Tumoren epithelialen und neuroepithelialen Ursprungs, Metastasierung sowie die abnorme Proliferation vaskulärer Endothelzellen (Neoangiogenese).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch nützlich zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen der Atemwege und der Lunge, die mit einer vermehrten oder veränderten Schleimproduktion einhergehen, die durch Stimulation von Tyrosinkinasen hervorgerufen wird, wie z.B. bei entzündlichen Erkrankungen der Atemwege wie chronische Bronchitis, chronisch obstruktive Bronchitis, Asthma, Bronchiektasien, allergische oder nicht-allergische Rhinitis oder Sinusitis, zystische Fibrose, α 1-Antitrypsin-Mangel, oder bei Husten, Lungenemphysem, Lungenfibrose und hyperreaktiven Atemwegen.

Die Verbindungen sind auch geeignet für die Behandlung von Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes und der Gallengänge und -blase, die mit einer gestörten Aktivität der Tyrosinkinasen einhergehen, wie sie z.B. bei chronisch entzündlichen Veränderungen zu finden sind, wie Cholezystitis, M. Crohn, Colitis ulcerosa, und Geschwüren im Magen-Darm-Trakt oder wie sie bei Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, die mit einer vermehrten Sekretion einhergehen, vorkommen, wie M. Ménétrier, sezernierende Adenome und Proteinverlustsyndrome.

Außerdem können die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträglichen Salze zur Behandlung anderer Krankheiten verwendet werden, die durch aberrante Funktion von Tyrosinkinasen verursacht werden, wie z.B. epidermaler Hyperproliferation (Psoriasis), inflammatorischer Prozesse, Erkrankungen des Immunsystems, Hyperproliferation hämatopoetischer Zellen etc..

Auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften können die erfundungsgemäßen Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen pharmakologisch wirksamen Verbindungen angewendet werden, beispielsweise in der Tumortherapie in Monotherapie oder in Kombination mit anderen Anti-Tumor Therapeutika, beispielsweise in Kombination mit Topoisomerase-Inhibitoren (z.B. Etoposide), Mitoseinhibitoren (z.B. Vinblastin), mit Nukleinsäuren interagierenden Verbindungen (z.B. cis-Platin, Cyclophosphamid, Adriamycin), Hormon-Antagonisten (z.B. Tamoxifen), Inhibitoren metabolischer Prozesse (z.B. 5-FU etc.), Zytokinen (z.B. Interferonen), Antikörpern etc. Für die Behandlung von Atemwegserkrankungen können diese Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen Atemwegstherapeutika, wie z.B. sekretolytisch, broncholytisch und/oder entzündungshemmend wirksamen Substanzen angewendet werden. Für die Behandlung von Erkrankungen im Bereich des Magen-Darm-Traktes können diese Verbindungen ebenfalls alleine oder in Kombination mit Motilitäts- oder Sekretions-beeinflussenden Substanzen gegeben werden. Diese Kombinationen können entweder simultan oder sequentiell verabreicht werden.

Die Anwendung dieser Verbindungen entweder alleine oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen kann intravenös, subkutan, intramuskulär, intraperitoneal, intranasal, durch Inhalation oder transdermal oder oral erfolgen, wobei zur Inhalation insbesondere Aerosolformulierungen geeignet sind.

Bei der pharmazeutischen Anwendung werden die erfundungsgemäßen Verbindungen in der Regel bei warmblütigen Wirbeltieren,

insbesondere beim Menschen, in Dosierungen von 0,01-100 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise bei 0,1-15 mg/kg verwendet. Zur Verabreichung werden diese mit einem oder mehreren üblichen inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/-Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Stearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Sprays oder Zäpfchen eingearbeitet.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung näher erläutern ohne diese zu beschränken:

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

Beispiel I

6-Amino-4-[(3-bromphenyl)amino]-7-(3-{4-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-chinazolin

Zu 465 mg 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-(3-{4-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-6-nitro-chinazolin in 20 ml Ethanol werden 180 mg Eisenpulver gegeben. Das Reaktionsgemisch wird zum Sieden erhitzt und mit 0.6 ml Eisessig versetzt, anschließend werden noch 2 ml Wasser zupipettiert. Die Reaktionslösung färbt sich dunkel und wird noch etwa eine halbe Stunde bis zur vollständigen Umsetzung erhitzt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand mit Methylenchlorid aufgenommen und mit 3 ml 4N Natronlauge alkalisch gestellt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird mit etwas Diethylether verrührt, abgesaugt und nachgewaschen. Die erhaltenen hellgrauen Kristalle werden im Exsikkator getrocknet.

Ausbeute: 350 mg (79 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 183-189°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 543, 545 [M+H]⁺

Analog Beispiel I werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 6-Amino-4-[(3-bromphenyl)amino]-7-(3-{4-[(isopropyloxy-carbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-chinazolin (die Umsetzung wird in Dioxan statt in Ethanol durchgeführt)

Schmelzpunkt: 188-193°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 557, 559 [M+H]⁺

(2) 6-Amino-4-[(3-bromphenyl)amino]-7-(3-{4-[(cyclohexyloxy-carbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-chinazolin (die Umsetzung wird in Dioxan statt in Ethanol durchgeführt)

Schmelzpunkt: 166-169°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 597, 599 [M+H]⁺

(3) 6-Amino-4-[(3-bromphenyl)amino]-7-(3-{4-[2-(ethoxycarbonyl)ethyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-chinazolin

Schmelzpunkt: 120-123°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 557, 559 [M+H]⁺

(4) 6-Amino-4-[(3-bromphenyl)amino]-7-(3-{4-[3-(ethoxycarbonyl)propyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-chinazolin

Schmelzpunkt: 119-122°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 571, 573 [M+H]⁺

(5) 6-Amino-4-[(3-bromphenyl)amino]-7-(2-{4-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}ethoxy)-chinazolin

Schmelzpunkt: 147-161°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 529, 531 [M+H]⁺

(6) 6-Amino-4-[(3-bromphenyl)amino]-7-({1-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperidin-4-yl}oxy)-chinazolin

Schmelzpunkt: 202°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 500, 502 [M+H]⁺

(7) 6-Amino-4-[(3-bromphenyl)amino]-7-({1-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperidin-4-yl}methoxy)-chinazolin

Schmelzpunkt: 155°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 514, 516 [M+H]⁺

(8) 6-Amino-4-[(3-bromphenyl)amino]-7-(2-{1-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperidin-4-yl}ethoxy)-chinazolin

Schmelzpunkt: 143°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 528, 530 [M+H]⁺

(9) 6-Amino-4-[(3-bromphenyl)amino]-7-(3-{1-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperidin-4-yl}propyloxy)-chinazolin

Schmelzpunkt: 181°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 542, 544 [M+H]⁺

Beispiel II

4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-(3-{4-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-6-nitro-chinazolin

Zu 780 mg 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-[3-(piperazin-1-yl)propyloxy]-6-nitro-chinazolin und 0.55 ml Triethylamin in 7 ml Acetonitril werden 292 mg Bromessigsäureethylester gegeben. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei Raumtemperatur, dann ca. 1.5 Stunden bei 65°C und anschließend noch weitere 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Da die Umsetzung nicht vollständig ist, werden noch zweimal je 2 Tropfen Bromessigsäureethylester nachgegeben. Die Reaktionslösung wird eingeengt und der Rückstand zwischen reichlich Essigester und verdünnter Kaliumcarbonat-Lösung verteilt. Die organische Phase wird mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das gelbliche, harzartige Rohprodukt wird aus 7 ml Ethanol umkristallisiert. Die gelben Kristalle werden mit etwas kaltem Ethanol nachgewaschen und im Exsikkator getrocknet.

Ausbeute: 640 mg (70 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 75°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 573, 575 [M+H]⁺

Analog Beispiel II werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-(3-{4-[(isopropylloxycarbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-6-nitro-chinazolin

Schmelzpunkt: 71-74°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 587, 589 [M+H]⁺

(2) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-(3-{4-[(cyclohexyloxycarbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-6-nitro-chinazolin

Schmelzpunkt: 80-100°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 627, 629 [M+H]⁺

(3) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-(3-{4-[2-(ethoxycarbonyl)ethyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-6-nitro-chinazolin (Reaktion wird mit Acrylsäureethylester in Ethanol durchgeführt)

Schmelzpunkt: 153-156°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 587, 589 [M+H]⁺

(4) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-(3-{4-[3-(ethoxycarbonyl)propyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-6-nitro-chinazolin

Schmelzpunkt: 50-58°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 601, 603 [M+H]⁺

(5) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-(2-{4-[ethoxycarbonyl]methyl}-piperazin-1-yl)ethoxy)-6-nitro-chinazolin

Schmelzpunkt: 103-120°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 559, 561 [M+H]⁺

(6) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-({1-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperidin-4-yl}oxy)-6-nitro-chinazolin

Schmelzpunkt: 151°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 530, 532 [M+H]⁺

(7) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-({1-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperidin-4-yl}methoxy)-6-nitro-chinazolin

Schmelzpunkt: 189°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 544, 546 [M+H]⁺

(8) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-(2-{1-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperidin-4-yl}ethoxy)-6-nitro-chinazolin

Schmelzpunkt: 185-187°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 558, 560 [M+H]⁺

(9) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-(3-{1-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperidin-4-yl}propyloxy)-6-nitro-chinazolin

Schmelzpunkt: 101°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 572, 574 [M+H]⁺

Beispiel III

4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-nitro-7-[3-(piperazin-1-yl)propyl-oxy]-chinazolin

Zu einer Suspension aus 7.05 g 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-nitro-7-[3-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-piperazin-1-yl]propyloxy]-chinazolin in 80 ml Methylenchlorid werden bei Raumtemperatur unter Rühren 15 ml Trifluoressigsäure getropft. Unter Gasentwicklung entsteht rasch eine dunkle Lösung, die noch ca. 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wird. Die Reaktionslösung wird am Rotationsverdampfer eingeengt. Der harzartige Rückstand wird in Methylenchlorid aufgenommen, mit Eiswasser versetzt und unter Rühren mit 4N Natronlauge vorsichtig alkalisch gestellt. Durch Zugabe von weiterem Methylenchlorid und Methanol wird teilweise ausgefallenes Produkt in Lösung gebracht. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit Methylenchlorid/Methanol (9:1) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird mit 25 ml tert-Butylmethylether zum Sieden erhitzt, unter Rühren abgekühlt und abgesaugt. Die auf diese Weise erhaltenen gelben Kristalle werden mit Diethylether nachgewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 5.16 g (88 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 179-182°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 487, 489 [M+H]⁺

Analog Beispiel III werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-nitro-7-[2-(piperazin-1-yl)ethoxy]-chinazolin

Schmelzpunkt: 133-136°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 473, 475 [M+H]⁺

(2) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-nitro-7-[(piperidin-4-yl)oxy]-chinazolin

Schmelzpunkt: 131°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 444, 446 [M+H]⁺

(3) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-nitro-7-[(piperidin-4-yl)methoxy]-chinazolin

Schmelzpunkt: 145°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 458, 460 [M+H]⁺

(4) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-nitro-7-[2-(piperidin-4-yl)ethoxy]-chinazolin

Schmelzpunkt: 228°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 472, 474 [M+H]⁺

(5) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-nitro-7-[3-(piperidin-4-yl)propyloxy]-chinazolin

Schmelzpunkt: 194°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 486, 488 [M+H]⁺

Beispiel IV

4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-nitro-7-{3-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-piperazin-1-yl]propyloxy}-chinazolin

Zu einer Lösung aus 6.35 g 3-[4-(tert-Butyloxycarbonyl)-piperazin-1-yl]-propan-1-ol in 100 ml Tetrahydrofuran werden unter Stickstoffatmosphäre 1.08 g Natriumhydrid gegeben. Die Suspension wird ca. 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, anschließend werden 4.72 g 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-fluor-6-nitro-chinazolin in 20 ml Tetrahydrofuran dazugegeben. Das Reaktionsgemisch färbt sich unter Gasentwicklung dunkelrotbraun und wird ca. 25 Minuten unter leichtem Rückfluß erhitzt. Da nur eine teilweise Umsetzung stattgefunden hat, werden anschließend nochmals 0.52 g Natriumhydrid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird weitere 40 Minuten erhitzt, bis die Umsetzung beendet ist. Die abgekühlte Reaktionslösung wird auf ca. 250 ml Eiswasser gegossen und mit wenig Zitronensäure neutralisiert. Das teilweise ausgefallene Produkt wird mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit wenig Wasser, gefolgt von gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Man

erhält 11.30 g Rohprodukt als dunkles Harz, welches mit 25 ml Methanol unter Rühren zum Sieden erhitzt wird, wobei das Produkt auskristallisiert. Die Suspension wird mit Eiswasser abgekühlt und abgesaugt. Die erhaltenen bräunlich-gelben Kristalle werden mit 10 ml kaltem Methanol nachgewaschen und im Exsikkator getrocknet.

Ausbeute: 7.08 g (92 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 152-156°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 587, 589 [M+H]⁺

Analog Beispiel IV werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-nitro-7-{2-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-piperazin-1-yl]ethoxy}-chinazolin

Schmelzpunkt: 219-222°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 573, 575 [M+H]⁺

(2) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-nitro-7-{[1-(tert-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]oxy}-chinazolin

Schmelzpunkt: 190°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 542, 544 [M-H]⁻

(3) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-nitro-7-{[1-(tert-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]methoxy}-chinazolin

Schmelzpunkt: 240°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 558, 560 [M+H]⁺

(4) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-nitro-7-{2-[1-(tert-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]ethoxy}-chinazolin

Schmelzpunkt: 208°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 572, 574 [M+H]⁺

(5) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-nitro-7-{3-[1-(tert-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl]propyloxy}-chinazolin

Schmelzpunkt: 203°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 584, 586 [M-H]⁻

Beispiel V

4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-[(4-brom-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-chinazolin

Zu einer Lösung aus 1.65 g 4-Brom-2-butensäure in 15 ml Methylenchlorid werden bei Raumtemperatur 1.74 ml Oxalylchlorid und ein Tropfen Dimethylformamid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird etwa eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, bis die Gasentwicklung vorüber ist. Das entstandene Säurechlorid wird am Rotationsverdampfer im Vakuum weitgehend vom Lösungsmittel befreit. Das braune, ölige Rohprodukt wird in 25 ml Tetrahydrofuran aufgenommen und unter Eisbad-Kühlung zu einer Lösung aus 3.15 g 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-amino-chinazolin und 2.30 ml Hünigbase in 25 ml Tetrahydrofuran getropft. Das Reaktionsgemisch wird 30 Minuten unter Eiskühlung und anschließend noch 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung werden 25 ml Wasser und 50 ml Essigester zugesetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingekocht. Der Rückstand wird zur weiteren Reinigung in 30 ml Essigester aufgekocht und heiß abfiltriert. Das gelbe, kristalline Produkt wird mit heißem Essigester nachgewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 3.00 g (65 % der Theorie),

R_f -Wert: 0.33 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte wässrige Ammoniak-Lösung = 9:1:0.1)

Massenspektrum (ESI $^+$): m/z = 463 [M+H] $^+$

Analog Beispiel V wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-[(4-brom-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-methoxy-chinazolin

Beispiel VI

3-{N-[(Ethoxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}propylamin-hydrochlorid

Zu einer Lösung aus 6.10 g N-[3-(tert-Butyloxycarbonylamino)-propyl]-sarcosinethylester in 40 ml Methylenchlorid werden unter Eisbad-Kühlung 20 ml Trifluoressigsäure getropft. Das Reaktionsgemisch wird anschließend noch etwa drei Stunden bei 0°C gerührt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer im Vakuum weitestgehend abdestilliert. Der Rückstand wird in etherischer Salzsäurelösung aufgenommen und erneut bis zur Trockne eingeengt.

Ausbeute: 4.72 g (86 % der Theorie),

R_f -Wert: 0.80 (Kieselgel, Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (EI): $m/z = 174 [M]^+$

Beispiel VII

N-[3-(tert-Butyloxycarbonylamino)-propyl]-sarcosinethylester

Zu einer Mischung aus 11.55 g Sarcosinethylesterhydrochlorid und 28.8 ml Hünig-Base in 200 ml Acetonitril wird unter Eisbad-Kühlung innerhalb von 30 Minuten eine Lösung aus 17.90 g 3-(tert-Butyloxycarbonylamino)propylbromid in 50 ml Acetonitril getropft. Man lässt das Reaktionsgemisch im Eisbad über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand in tert-Butyl-methylether aufgenommen und mit Eiswasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol/konzentrierter wäßriger Ammoniak-Lösung (100:2:0.1) chromatographiert.

Ausbeute: 20.62 g (30 % der Theorie),

R_f -Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierter wäßrige Ammoniak-Lösung = 20:1:0.1)

Massenspektrum (ESI $^+$): $m/z = 275 [M+H]^+$

Herstellung der Endprodukte:

Beispiel 1

4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-(3-{4-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin
Unter Stickstoffatmosphäre werden 440 mg 6-Amino-4-[(3-bromphenyl)amino]-7-(3-{4-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-chinazolin in 20 ml Methylenchlorid bei Raumtemperatur suspendiert und mit 0.24 ml Triethylamin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird mit einem Eis/Natriumchlorid-Bad auf -10°C abgekühlt, anschließend wird eine Lösung aus 84 mg Acrylsäurechlorid in 5 ml Methylenchlorid innerhalb von ca. 10 Minuten zugetropft. Nach weiteren 10 Minuten ist die Umsetzung beendet. Die Reaktionslösung wird mit wenig verdünnter Kaliumcarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Man erhält 526 mg Rohprodukt als braunes Harz, welches chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Ethanol (95:5) gereinigt wird.

Ausbeute: 300 mg (62 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 110-113°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 597, 599 [M+H]⁺

Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-(3-{4-[(isopropylloxycarbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

Schmelzpunkt: 95-100°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 611, 613 [M+H]⁺

(2) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-(3-{4-[(cyclohexyloxycarbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

Schmelzpunkt: 96-104°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 651, 653 [M+H]⁺

(3) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-(3-{4-[2-(ethoxycarbonyl)ethyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin
Schmelzpunkt: 97-102°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 611, 613 [M+H]⁺

(4) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-(3-{4-[3-(ethoxycarbonyl)propyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin
Schmelzpunkt: 107-111°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 625, 627 [M+H]⁺

(5) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-(2-{4-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin
Schmelzpunkt: 75-79°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 583, 585 [M+H]⁺

(6) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-({1-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperidin-4-yl}oxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin
Schmelzpunkt: 95°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 554, 556 [M+H]⁺

(7) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-({1-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperidin-4-yl}methoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin
Schmelzpunkt: 141°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 568, 570 [M+H]⁺

(8) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-(2-{1-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperidin-4-yl}ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin
Schmelzpunkt: 156°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 582, 584 [M+H]⁺

(9) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-(3-{1-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperidin-4-yl}propyloxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin
Schmelzpunkt: 124°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 596, 598 [M+H]⁺

Beispiel 2

4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-[(4-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-chinazolin

Zu einer Suspension aus 9.37 g Sarcosinethylester-hydrochlorid in 25 ml Tetrahydrofuran werden unter Eisbad-Kühlung 13.94 ml Hünigbase pipettiert. Anschließend wird eine Lösung aus 2.00 g 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-[(4-brom-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-chinazolin in 10 ml Dimethylformamid innerhalb von 15 Minuten zugetropft. Man läßt das Reaktionsgemisch im Eisbad über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen. Zur Aufarbeitung werden 25 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 50 ml Essigester zugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der dunkelbraune, ölige Rückstand wird mit 50 ml Wasser verrührt, der entstandene Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (50:1 bis 20:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.00 g (46 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 182-183°C

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 496, 498 [M-H]⁻

Analog Beispiel 2 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-[(4-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-methoxy-chinazolin
Schmelzpunkt: 121-125°C

Massenspektrum (EI): m/z = 527, 529 [M]⁺

(2) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-[(4-{N,N-bis[(ethoxycarbonyl)methyl]-amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-chinazolin
Schmelzpunkt: 150-154°C

Massenspektrum (EI): m/z = 541, 543 [M]⁺

Beispiel 3

4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-{[4-(3-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}propylamino)-1,4-dioxo-2-buten-1-yl]amino}-chinazolin

Zu einer Lösung aus 200 mg 4-[(3-Bromphenyl)amino]-6-{[(2-carboxy-vinyl)carbonyl]amino}-chinazolin in 2.5 ml Dimethylformamid werden 106 mg Benzotriazol-1-yl-N-tetramethyluronium-tetrafluoroborat und 68 mg 1-Hydroxybenzotriazol gegeben. Die Lösung wird 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, anschließend werden 0.5 ml Hünig-Base und 148 mg 3-{N-[(Ethoxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}propylamin, gelöst in 0.5 ml Dimethylformamid, zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird noch zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor es zur Aufarbeitung auf 50 ml Wasser gegossen wird. Die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule mit Methylchlorid/Ethanol (20:1 bis 9:1) chromatographisch gereinigt. Ausbeute: 106 mg (39 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 278-279°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 569, 571 [M+H]⁺

Analog den vorstehenden Beispielen und anderen literaturbekannten Verfahren können auch die folgenden Verbindungen erhalten werden:

(1) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-(3-{4-[(butyloxycarbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

(2) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-7-(3-{4-[(diethoxyphosphoryl)methyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

(3) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-7-[(ethoxycarbonyl)methoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

(4) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-7-[2-(ethoxycarbonyl)ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

(5) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-7-[3-(ethoxycarbonyl)propyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

(6) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-7-(2-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

(7) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-7-(3-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}propyloxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

(8) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-7-(4-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}butyloxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

(9) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-7-{3-[4-(carboxymethyl)-piperazin-1-yl]propyloxy}-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

(10) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-7-(3-{4-[(diethoxyphosphoryl)methyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-6-[(1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-chinazolin

(11) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-[(4-{N-[(methoxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-methoxy-chinazolin

(12) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-[(4-{N-[(propyloxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-methoxy-chinazolin

(13) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-[(4-{N-[(isobutyloxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-methoxy-chinazolin

(14) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-[(4-{N-[(cyclohexyloxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-methoxy-chinazolin

(15) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-[(4-{N-[(hexyloxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-methoxy-chinazolin

(16) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-[(4-{N-[(cyclopropylmethoxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-methoxy-chinazolin

(17) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-[(4-{N-[(cyclohexylmethoxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-methoxy-chinazolin

(18) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-[(4-{N-[(benzyloxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-methoxy-chinazolin

(19) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-[(4-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-ethylamino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-methoxy-chinazolin

(20) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-[(4-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-butylamino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-methoxy-chinazolin

(21) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-[(4-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-cyclopropylamino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-methoxy-chinazolin

(22) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-[(4-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-(cyclopropylmethyl)amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-methoxy-chinazolin

(23) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-[(4-{N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-methylamino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-methoxy-chinazolin

(24) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-[(4-{N-[3-(ethoxycarbonyl)-propyl]-N-methylamino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-methoxy-chinazolin

(25) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-[(4-{N-[1-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-methylamino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-methoxy-chinazolin

(26) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-({4-[2-(ethoxycarbonyl)-pyrrolidin-1-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-methoxy-chinazolin

(27) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-({4-[4-(ethoxycarbonyl)-piperidin-1-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-methoxy-chinazolin

(28) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-[(4-{4-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperidin-1-yl}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-methoxy-chinazolin

(29) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-[(4-{4-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-methoxy-chinazolin

(30) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-[(6-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}-1-oxo-2-hexen-1-yl)amino]-7-methoxy-chinazolin

(31) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-[(3-{1-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperidin-4-yl}-1-oxo-2-propen-1-yl)amino]-7-methoxy-chinazolin

(32) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-({4-[3-(ethoxycarbonyl)-4-methyl-piperazin-1-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-methoxy-chinazolin

(33) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-[(4-{N-[(diethoxyphosphoryl)-methyl]-N-methylamino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-methoxy-chinazolin

(34) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-[(4-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-methoxy-chinazolin

(35) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-[(4-{N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-methylamino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-methoxy-chinazolin

(36) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-[(4-{N-[3-(ethoxycarbonyl)-propyl]-N-methylamino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-methoxy-chinazolin

(37) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-({4-[(isopropylcarbonyloxy)-methoxy]-1,4-dioxo-2-buten-1-yl}amino)-7-methoxy-chinazolin

(38) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-({4-[(methylcarbonyloxy)methoxy]-1,4-dioxo-2-buten-1-yl}amino)-7-methoxy-chinazolin

(39) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-({4-[(tert-butyloxycarbonyloxy)-methoxy]-1,4-dioxo-2-buten-1-yl}amino)-7-methoxy-chinazolin

(40) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-({4-[(ethyloxycarbonyloxy)-ethoxy]-1,4-dioxo-2-buten-1-yl}amino)-7-methoxy-chinazolin

(41) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-({4-[(1-cyclohexyloxycarbonyloxy)ethoxy]-1,4-dioxo-2-buten-1-yl}amino)-7-methoxy-chinazolin

(42) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-{{4-[(2-{N-[(ethoxycarbonyl)-methyl]-N-methylamino}ethylamino)-1,4-dioxo-2-buten-1-yl]-amino}-7-methoxy-chinazolin

(43) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-{{4-[(2-{N-[(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-methylamino}ethylamino)-1,4-dioxo-2-buten-1-yl]amino}-7-methoxy-chinazolin

(44) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-{{4-[(3-{N-[(ethoxycarbonyl)-methyl]-N-methylamino}propylamino)-1,4-dioxo-2-buten-1-yl]-amino}-7-methoxy-chinazolin

(45) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-{[4-(3-{N-[(methoxycarbonyl)-methyl]-N-methylamino}propylamino)-1,4-dioxo-2-buten-1-yl]-amino}-7-methoxy-chinazolin

(46) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-{[4-(3-{N-[(butyloxycarbonyl)-methyl]-N-methylamino}propylamino)-1,4-dioxo-2-buten-1-yl]-amino}-7-methoxy-chinazolin

(47) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-{[4-(3-{N-[(cyclohexyloxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}propylamino)-1,4-dioxo-2-buten-1-yl]amino}-7-methoxy-chinazolin

(48) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-[(4-{3-[2-(ethoxycarbonyl)-pyrrolidin-1-yl]propylamino}-1,4-dioxo-2-buten-1-yl)amino]-7-methoxy-chinazolin

(49) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-[(4-{3-[2-(methoxycarbonyl)-piperidin-1-yl]propylamino}-1,4-dioxo-2-buten-1-yl)amino]-7-methoxy-chinazolin

(50) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-[(4-{3-[4-(ethoxycarbonyl)-piperidin-1-yl]propylamino}-1,4-dioxo-2-buten-1-yl)amino]-7-methoxy-chinazolin

(51) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-[(4-{3-[3-(ethoxycarbonyl)-piperidin-1-yl]propylamino}-1,4-dioxo-2-buten-1-yl)amino]-7-methoxy-chinazolin

(52) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-{[4-(3-{4-[(ethoxycarbonyl)-methyl]-piperazin-1-yl}propylamino)-1,4-dioxo-2-buten-1-yl]-amino}-7-methoxy-chinazolin

(53) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-{[4-(3-{4-[(ethoxycarbonyl)-methyl]-piperazin-1-yl}propylamino)-1,4-dioxo-2-buten-1-yl]-amino}-chinazolin

(54) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-[(4-{3-[2-(ethoxycarbonyl)-pyrrolidin-1-yl]propylamino}-1,4-dioxo-2-buten-1-yl)amino]-chinazolin

(55) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-{[4-(N-{1-[(ethoxycarbonyl)methyl]-2-(ethoxycarbonyl)-ethyl}-N-methylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-methoxy-chinazolin

(56) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-[(4-{N-[1,2-bis(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-methylamino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-methoxy-chinazolin

(57) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-{[4-(N-{[(ethoxy)(methyl)-phosphoryl)methyl]-N-methylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-methoxy-chinazolin

(58) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-({4-[N-({[1-(propylcarbonyloxy)-3-methyl-butyloxy](methyl)phosphoryl)methyl]-N-methylamino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino}-7-methoxy-chinazolin

(59) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-({4-[N-({[1-(ethylcarbonyloxy)-2-methyl-propyloxy](methyl)phosphoryl)methyl]-N-methylamino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino}-7-methoxy-chinazolin

(60) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-({4-[N-({bis[(isopropylcarbonyloxy)methoxy]-phosphoryl)methyl]-N-methylamino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino}-7-methoxy-chinazolin

(61) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-7-(3-{N-[(isobutyloxycarbonylmethyl)-N-methylamino]propyloxy}-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

(62) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-7-(3-{N-[(cyclopentyloxycarbonylmethyl)-N-methylamino]propyloxy}-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

(63) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-7-{3-[2-(ethoxycarbonyl)-pyrrolidin-1-yl]propyloxy}-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

(64) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-7-{3-[2-(ethoxycarbonyl)-piperidin-1-yl]propyloxy}-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

(65) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-7-(3-{N-[1-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-methylamino}propyloxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

(66) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-7-(3-{4-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-6-[(1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-chinazolin

(67) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-7-(3-{4-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-6-[(1-oxo-2,4-hexadien-1-yl)amino]-chinazolin

(68) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-7-(3-{4-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-6-[(3-phenyl-1-oxo-2-propen-1-yl)amino]-chinazolin

(69) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-7-(3-{4-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-6-[(1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-chinazolin

(70) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-7-(3-{4-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-6-[(1-oxo-4,4,4-trifluor-2-buten-1-yl)amino]-chinazolin

(71) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-7-(3-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}propyloxy)-6-[(1-oxo-4,4,4-trifluor-2-buten-1-yl)amino]-chinazolin

(72) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-7-(3-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}propyloxy)-[(1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-chinazolin

(73) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-7-(3-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}propyloxy)-[(1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-chinazolin

(74) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-7-(3-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}propyloxy)-[(1-oxo-2,4-hexadien-1-yl)amino]-chinazolin

(75) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-{[2-({N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}methyl)-1-oxo-2-propen-1-yl]amino}-7-methoxy-chinazolin

(76) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-6-{[2-({N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}methyl)-1-oxo-2-propen-1-yl]amino}-chinazolin

(77) 4-[(3-Chlorophenyl)amino]-6-[(4-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-methoxy-chinazolin

(78) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[(4-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-methoxy-chinazolin

(79) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[(4-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-methoxy-chinazolin

(80) 4-[(3-Trifluormethylphenyl)amino]-6-[(4-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-methoxy-chinazolin

(81) 4-[(3-Ethynylphenyl)amino]-6-[(4-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-methoxy-chinazolin

(82) 4-[(3-Cyanophenyl)amino]-6-[(4-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-methoxy-chinazolin

(83) 4-[(3-Methoxyphenyl)amino]-6-[(4-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-methoxy-chinazolin

(84) 4-[(3,4-Difluorophenyl)amino]-6-[(4-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-methoxy-chinazolin

(85) 4-[(3-Brom-4-fluorophenyl)amino]-6-[(4-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-methoxy-chinazolin

(86) 4-[(3-Chlorophenyl)amino]-7-(3-{4-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

(87) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-7-(3-{4-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

(88) 4-[(3-Brom-4-fluorophenyl)amino]-7-(3-{4-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

(89) 4-[(3,4-Difluorophenyl)amino]-7-(3-{4-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

(90) 4-[(3-Cyanophenyl)amino]-7-(3-{4-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

(91) 4-[(3-Methoxyphenyl)amino]-7-(3-{4-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

(92) 4-[(3-Methylphenyl)amino]-7-(3-{4-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

(93) 4-[(3-Trifluormethylphenyl)amino]-7-(3-{4-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

(94) 4-[(3-Ethynylphenyl)amino]-7-(3-{4-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

(95) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-3-cyano-7-(3-{4-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}propyloxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinolin

(96) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-3-cyano-7-(2-{4-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperazin-1-yl}ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinolin

(97) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-3-cyano-7-(3-{1-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperidin-4-yl}propyloxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinolin

(98) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-3-cyano-7-(2-{1-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperidin-4-yl}ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinolin

(99) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-3-cyano-7-({1-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperidin-4-yl}methoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinolin

(100) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-3-cyano-7-(3-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}propyloxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinolin

(101) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-3-cyano-7-(4-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}butyloxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinolin

(102) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-3-cyano-6-[(4-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-chinolin

(103) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-3-cyano-6-[(4-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-methoxy-chinolin

(104) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-3-cyano-6-[(4-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-ethylamino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-methoxy-chinolin

(105) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-3-cyano-6-[(4-{N,N-bis[(ethoxycarbonyl)methyl]amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-methoxy-chinolin

(106) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-3-cyano-6-[(4-[2-(ethoxycarbonyl)-pyrrolidin-1-yl]-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-methoxy-chinolin

(107) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-3-cyano-6-[(4-{4-[(ethoxycarbonyl)methyl]-piperidin-1-yl}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-methoxy-chinolin

(108) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-3-cyano-6-[(4-{N-[(diethoxyphosphoryl)methyl]-N-methylamino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-methoxy-chinolin

(109) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-3-cyano-6-[(4-[N-({bis[(isopropylcarbonyloxy)methoxy]-phosphoryl)methyl]-N-methylamino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-methoxy-chinolin

(110) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-3-cyano-6-[{4-[N-[(ethoxy)(methyl)phosphoryl]methyl]-N-methylamino}-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-methoxy-chinolin

(111) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-3-cyano-6-[{4-[N-[(1-(ethylcarbonyloxy)-2-methyl-propyloxy)(methyl)phosphoryl]methyl]-N-methylamino}-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-methoxy-chinolin

(112) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-3-cyano-6-[{4-[N-[(1-(ethylcarbonyloxy)ethoxy)(methyl)phosphoryl]methyl]-N-methylamino}-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-methoxy-chinolin

(113) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-3-cyano-6-[{4-[N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-methoxy-chinolin

(114) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-3-cyano-6-[{2-[{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}methyl]-1-oxo-2-propen-1-yl]amino}-7-methoxy-chinolin

(115) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-3-cyano-6-[{4-[3-[{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}propylamino]-1,4-dioxo-2-buten-1-yl]amino}-7-methoxy-chinolin

(116) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-3-cyano-6-[{4-[3-[N,N-bis[(ethoxycarbonyl)methyl]-amino]propylamino]-1,4-dioxo-2-buten-1-yl]amino}-7-methoxy-chinolin

(117) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-3-cyano-6-[{4-[3-[2-(ethoxycarbonyl)-pyrrolidin-1-yl]propylamino]-1,4-dioxo-2-buten-1-yl]amino}-7-methoxy-chinolin

(118) 4-[(3-Bromophenyl)amino]-3-cyano-6-[{4-[3-[4-[{ethoxycarbonyl)methyl]-piperazin-1-yl]propylamino]-1,4-dioxo-2-buten-1-yl]amino}-7-methoxy-chinolin

(119) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-3-cyano-6-({4-[(tert-butylcarbonyloxy)methoxy]-1,4-dioxo-2-buten-1-yl}amino)-7-methoxy-chinolin

(120) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-3-cyano-6-({4-[1-(ethoxycarbonyloxy)ethoxy]-1,4-dioxo-2-buten-1-yl}amino)-7-methoxy-chinolin

(121) 4-[(3-Bromphenyl)amino]-3-cyano-6-({4-[1-(cyclohexyloxy)carbonyloxy]ethoxy}-1,4-dioxo-2-buten-1-yl}amino)-7-methoxy-chinolin

Beispiel 4

Dragées mit 75 mg Wirksubstanz

1 Dragéekern enthält:

Wirksubstanz	75,0 mg
Calciumphosphat	93,0 mg
Maisstärke	35,5 mg
Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	15,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,5 mg</u>
	230,0 mg

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird mit Calciumphosphat, Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose und der Hälfte der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Auf einer Tablettermaschine werden Preßlinge mit einem Durchmesser von ca. 13 mm hergestellt, diese werden auf einer geeigneten Maschine durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite gerieben und mit der restlichen Menge Magnesiumstearat vermischt. Dieses Granulat wird auf einer Tablettiermaschine zu Tabletten mit der gewünschten Form gepreßt.

Kerngewicht: 230 mg

Stempel: 9 mm, gewölbt

Die so hergestellten Dragéekerne werden mit einem Film überzogen, der im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose besteht. Die fertigen Filmdragées werden mit Bienenwachs gegläntzt.

Dragéegewicht: 245 mg.

Beispiel 5

Tabletten mit 100 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	100,0 mg
Milchzucker	80,0 mg
Maisstärke	34,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	220,0 mg

Herstellungverfahren:

Wirkstoff, Milchzucker und Stärke werden gemischt und mit einer wässrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet. Nach Siebung der feuchten Masse (2,0 mm-Maschenweite) und Trocknen im Hordentrockenschränk bei 50°C wird erneut gesiebt (1,5 mm-Maschenweite) und das Schmiermittel zugemischt. Die preßfertige Mischung wird zu Tabletten verarbeitet.

Tablettengewicht: 220 mg

Durchmesser: 10 mm, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Beispiel 6

Tabletten mit 150 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	150,0 mg
Milchzucker pulv.	89,0 mg
Maisstärke	40,0 mg
Kolloide Kieselgelsäure	10,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
	300,0 mg

Herstellung:

Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselgelsäure gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen wässrigen Polyvinylpyrrolidonlösung befeuchtet und durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite geschlagen.

Das bei 45°C getrocknete Granulat wird nochmals durch dasselbe Sieb gerieben und mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung werden Tabletten gepreßt.

Tablettengewicht: 300 mg

Stempel: 10 mm, flach

Beispiel 7

Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg Wirksubstanz

1 Kapsel enthält:

Wirkstoff	150,0 mg
Maisstärke getr.	ca. 180,0 mg
Milchzucker pulv.	ca. 87,0 mg
Magnesiumstearat	<u>3,0 mg</u>
	ca. 420,0 mg

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen vermengt, durch ein Sieb von 0,75 mm-Maschenweite gegeben und in einem geeigneten Gerät homogen gemischt.

Die Endmischung wird in Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 abgefüllt.

Kapselfüllung: ca. 320 mg

Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

Beispiel 8

Suppositorien mit 150 mg Wirksubstanz

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	150,0 mg
Polyäthylenglykol 1500	550,0 mg
Polyäthylenglykol 6000	460,0 mg
Polyoxyäthylensorbitanmonostearat	<u>840,0 mg</u>
	2 000,0 mg

Herstellung:

Nach dem Aufschmelzen der Suppositorienmasse wird der Wirkstoff darin homogen verteilt und die Schmelze in vorgekühlte Formen gegossen.

Beispiel 9

Suspension mit 50 mg Wirksubstanz

100 ml Suspension enthalten:

Wirkstoff	1,00 g
Carboxymethylcellulose-Na-Salz	0,10 g
p-Hydroxybenzoësäuremethylester	0,05 g
p-Hydroxybenzoësäurepropylester	0,01 g
Rohrzucker	10,00 g

Glycerin		5,00 g
Sorbitlösung 70%ig		20,00 g
Aroma		0,30 g
Wasser dest.	ad	100 ml

Herstellung:

Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren p-Hydroxybenzoësäuremethylester und -propylester sowie Glycerin und Carboxymethylcellulose-Natriumsalz gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren der Wirkstoff zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des Zuckers, der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Rühren evakuiert.

5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

Beispiel 10

Ampullen mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirkstoff		10,0 mg
0,01 n Salzsäure s.q.		
Aqua bidest	ad	2,0 ml

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 2 ml Ampullen abgefüllt.

Beispiel 11

Ampullen mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirkstoff	50,0 mg
0,01 n Salzsäure s.q.	
Aqua bidest	ad 10,0 ml

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 10 ml Ampullen abgefüllt.

Beispiel 12

Kapseln zur Pulverinhalation mit 5 mg Wirksubstanz

1 Kapsel enthält:

Wirksubstanz	5,0 mg
Lactose für Inhalationszwecke	15,0 mg
	20,0 mg

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird mit Lactose für Inhalationszwecke gemischt. Die Mischung wird auf einer Kapselmaschine in Kapseln (Gewicht der Leerkapsel ca. 50 mg) abgefüllt.

Kapselgewicht: 70,0 mg

Kapselgröße = 3

Beispiel 13

Inhalationslösung für Handvernebler mit 2,5 mg Wirksubstanz

1 Hub enthält:

Wirksubstanz	2,500 mg
Benzalkoniumchlorid	0,001 mg
1N-Salzsäure q.s.	
Ethanol/Wasser (50/50)	ad 15,000 mg

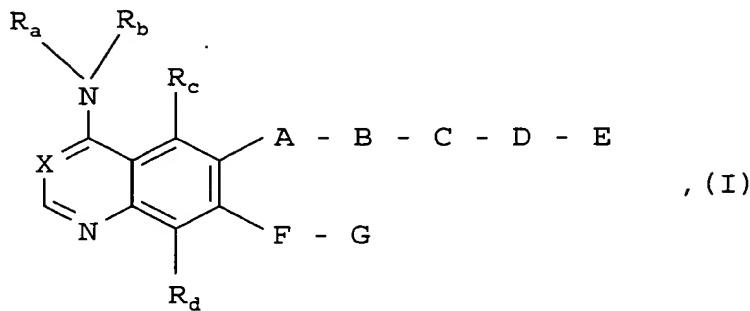
Herstellung:

Die Wirksubstanz und Benzalkoniumchlorid werden in Ethanol/Wasser (50/50) gelöst. Der pH-Wert der Lösung wird mit 1N-Salzsäure eingestellt. Die eingestellte Lösung wird filtriert und in für den Handvernebler geeignete Behälter (Kartuschen) abgefüllt.

Füllmasse des Behälters: 4,5 g

Patentansprüche

1. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel



in der

R_a ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe,

R_b eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R_1 bis R_3 substituiert ist, wobei

R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

eine C_{1-4} -Alkyl-, Hydroxy-, C_{1-4} -Alkoxy-, C_{3-6} -Cycloalkyl-, C_{4-6} -Cycloalkoxy-, C_{2-5} -Alkenyl- oder C_{2-5} -Alkinylgruppe,

eine C_{3-5} -Alkenyloxy- oder C_{3-5} -Alkinyloxygruppe, wobei der ungesättigte Teil nicht mit dem Sauerstoffatom verknüpft sein kann,

eine C_{1-4} -Alkylsulfenyl-, C_{1-4} -Alkylsulfinyl-, C_{1-4} -Alkylsulfonyl-, C_{1-4} -Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethylsulfenyl-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,

eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyl- oder Ethoxygruppe,

eine Cyano- oder Nitrogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₄-Alkylgruppen substituierte Aminogruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und

R₃ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine C₁₋₄-Alkyl-, Trifluormethyl- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe darstellen,

R_c und R_d, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom, eine Methoxygruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Methoxy-, Dimethylamino-, Diethylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe substituierte Methylgruppe,

X eine durch eine Cyanogruppe substituierte Methingruppe oder ein Stickstoffatom,

A ein Sauerstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe,

B eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

C eine 1,3-Allenyl-, 1,1- oder 1,2-Vinylengruppe, die jeweils durch eine oder zwei Methylgruppen oder durch eine Trifluormethylgruppe substituiert sein können,

eine Ethinylengruppe oder

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Methylgruppen oder durch eine Trifluormethylgruppe substituierte 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe,

D eine Alkylen-, -CO-alkylen- oder -SO₂-alkylengruppe, in denen der Alkylenteil jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatome enthält und zusätzlich 1 bis 4 Wasserstoffatome im Alkylenteil durch Fluoratome ersetzt sein können, wobei die Verknüpfung der -CO-alkylen- oder -SO₂-alkylengruppe mit der benachbarten Gruppe C jeweils über die Carbonyl- oder Sulfonylgruppe erfolgen muß,

eine -CO-O-alkylen-, -CO-NR₄-alkylen- oder -SO₂-NR₄-alkylengruppe, in denen der Alkylenteil jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatome enthält, wobei die Verknüpfung mit der benachbarten Gruppe C jeweils über die Carbonyl- oder Sulfonylgruppe erfolgen muß, in denen

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe darstellt, oder, falls D an ein Kohlenstoffatom des Restes E gebunden ist, auch eine Bindung

oder, falls D an ein Stickstoffatom des Restes E gebunden ist, auch ein Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

E eine R₆O-CO-alkylen-NR₅- , (R₆O-PO-OR₈) -alkylen-NR₅- oder (R₆O-PO-R₉) -alkylen-NR₅-Gruppe, in denen jeweils der Alkylenteil, welcher geradkettig ist und 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₂-Alkylgruppen oder durch eine R₆O-CO- oder R₆O-CO-C₁₋₂-alkylgruppe substituiert sein kann, wobei

R₅ ein Wasserstoffatom,

eine C₁₋₄-Alkylgruppe, die durch eine Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, Carboxy-, R₆O-CO-, (R₆O-PO-OR₈) -, (R₆O-PO-R₉) -, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminogruppe oder durch

eine 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C₁₋₄-Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine C₃₋₇-Cycloalkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

R₆, R₇ und R₈, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom,

eine C₁₋₈-Alkylgruppe, die durch eine Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminogruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C₁₋₄-Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierte C₄₋₇-Cycloalkylgruppe,

eine C₃₋₅-Alkenyl- oder C₃₋₅-Alkinylgruppe, wobei der ungesättigte Teil nicht mit dem Sauerstoffatom verknüpft sein kann,

eine C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl-, Aryl-, Aryl-C₁₋₄-alkyl- oder R₉CO-O-(R_eCR_f)-Gruppe, wobei

R_e und R_f, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe und

R₉ eine C₁₋₄-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, C₁₋₄-Alkoxy- oder C₅₋₇-Cycloalkoxygruppe darstellen,

und R₉ eine C₁₋₄-Alkyl-, Aryl- oder Aryl-C₁₋₄-alkylgruppe darstellen,

eine 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, die durch eine R₆O-CO-, (R₇O-PO-OR₈)-, (R₇O-PO-R₉)-, R₆O-CO-C₁₋₄-alkyl-, (R₇O-PO-OR₈)-C₁₋₄-alkyl- oder (R₇O-PO-R₉)-C₁₋₄-alkylgruppe substituiert ist, in denen R₆ bis R₉, wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Piperazino- oder Homopiperazinogruppe, die in 4-Stellung durch den Rest R₁₀ und zusätzlich an einem Ringkohlenstoffatom durch eine R₆O-CO-, (R₇O-PO-OR₈)-, (R₇O-PO-R₉)-, R₆O-CO-C₁₋₄-alkyl-, (R₇O-PO-OR₈)-C₁₋₄-alkyl- oder (R₇O-PO-R₉)-C₁₋₄-alkylgruppe substituiert ist, in denen R₆ bis R₉, wie vorstehend erwähnt definiert sind und

R₁₀ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₄-Alkyl-, Formyl-, C₁₋₄-Alkylcarbonyl- oder C₁₋₄-Alkylsulfonylgruppe darstellt,

eine Piperazino- oder Homopiperazinogruppe, die jeweils in 4-Stellung durch eine R₆O-CO-C₁₋₄-alkyl-, (R₇O-PO-OR₈)-C₁₋₄-alkyl- oder (R₇O-PO-R₉)-C₁₋₄-alkylgruppe substituiert ist, in denen R₆ bis R₉, wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine in 1-Stellung durch den Rest R₁₀ substituierte Pyrrolidinyl-, Piperidinyl- oder Hexahydroazepinylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Ringe jeweils zusätzlich an einem Kohlenstoffatom durch eine R₆O-CO-, (R₇O-PO-OR₈)-, (R₇O-PO-R₉)-, R₆O-CO-C₁₋₄-alkyl-, (R₇O-PO-OR₈)-C₁₋₄-alkyl- oder (R₇O-PO-R₉)-C₁₋₄-alkylgruppe substituiert sind, in denen R₆ bis R₁₀, wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine in 1-Stellung durch eine R₆O-CO-C₁₋₄-alkyl-, (R₇O-PO-OR₈)-C₁₋₄-alkyl- oder (R₇O-PO-R₉)-C₁₋₄-alkylgruppe substituierte Pyrrolidinyl-, Piperidinyl- oder Hexahydroazepinylgruppe, in denen R₆ bis R₉, wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Aminogruppe oder eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 C₁₋₄-Alkylgruppen substituierte Aminogruppe, in der die Alkylreste gleich oder verschieden sein können und jeder Alkylteil ab Position 2 durch eine Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminogruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C₁₋₄-Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Methylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R₁₀ substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei R₁₀ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Methylgruppen substituierte Imidazolylgruppe,

eine C₅₋₇-Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R₁₀ substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei R₁₀ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

oder D zusammen mit E ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte C₁₋₄-Alkylgruppe,

eine C₃₋₆-Cycloalkylgruppe,

eine Aryl-, Heteroaryl-, C_{1-4} -Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Carboxy-, C_{1-4} -Alkoxy carbonyl-, $R_gCO-O-(R_eCR_f)-O-CO-$, $(R_eO-PO-OR_g)$ - oder $(R_eO-PO-R_g)$ -Gruppe, in denen R_e bis R_g und R_f bis R_h , wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkylaminocarbonyl- oder Di- (C_{1-4} -Alkyl)-aminocarbonylgruppe oder

eine Carbonylgruppe, die durch eine 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R_{10} substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, wobei R_{10} wie vorstehend erwähnt definiert ist,

F eine C_{1-6} -Alkylengruppe, eine $-O-C_{1-6}$ -alkylengruppe, wobei der Alkylenteil mit dem Rest G veknüpft ist, oder auch ein Sauerstoffatom, wobei dieses nicht mit einem Stickstoffatom des Restes G verknüpft sein kann, und

G eine R_6O-CO -alkylen-NR₅- , $(R_eO-PO-OR_g)$ -alkylen-NR₅- oder $(R_eO-PO-R_g)$ -alkylen-NR₅-Gruppe, in denen jeweils der Alkylen teil, welcher geradkettig ist und 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, zusätzlich durch eine oder zwei C_{1-2} -Alkylgruppen oder durch eine R_6O-CO - oder $R_6O-CO-C_{1-2}$ -alkylgruppe substituiert sein kann, wobei R_5 bis R_h , wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, die durch eine R_6O-CO - , $(R_eO-PO-OR_g)$ - , $(R_eO-PO-R_g)$ - , $R_6O-CO-C_{1-4}$ -alkyl- , $(R_eO-PO-OR_g)-C_{1-4}$ -alkyl- oder $(R_eO-PO-R_g)-C_{1-4}$ -alkylgruppe substituiert ist, in denen R_6 bis R_h , wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Piperazino- oder Homopiperazinogruppe, die in 4-Stellung durch den Rest R_{10} und zusätzlich an einem Ringkohlenstoffatom

durch eine R_6O-CO- , $(R_7O-PO-OR_8)-$, $(R_7O-PO-R_9)-$, $R_6O-CO-C_{1-4}-alkyl-$, $(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-alkyl-$ oder $(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-alkylgruppe$ substituiert ist, in denen R_6 bis R_{10} wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Piperazino- oder Homopiperazinogruppe, die jeweils in 4-Stellung durch eine $R_6O-CO-C_{1-4}-alkyl-$, $(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-alkyl-$ oder $(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-alkylgruppe$ substituiert ist, in denen R_6 bis R_9 wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine in 1-Stellung durch den Rest R_{10} substituierte Pyrrolidinyl-, Piperidinyl- oder Hexahydroazepinylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Ringe jeweils zusätzlich an einem Kohlenstoffatom durch eine R_6O-CO- , $(R_7O-PO-OR_8)-$, $(R_7O-PO-R_9)-$, $R_6O-CO-C_{1-4}-alkyl-$, $(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-alkyl-$ oder $(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-alkylgruppe$ substituiert sind, in denen R_6 bis R_{10} wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine in 1-Stellung durch eine $R_6O-CO-C_{1-4}-alkyl-$, $(R_7O-PO-OR_8)-C_{1-4}-alkyl-$ oder $(R_7O-PO-R_9)-C_{1-4}-alkylgruppe$ substituierte Pyrrolidinyl-, Piperidinyl- oder Hexahydroazepinylgruppe, in denen R_6 bis R_9 wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Aminogruppe oder eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 C_{1-4} -Alkylgruppen substituierte Aminogruppe, in der die Alkylreste gleich oder verschieden sein können und jeder Alkylteil ab Position 2 durch eine Hydroxy-, C_{1-4} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-4} -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-aminogruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert sein kann, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder $N-(C_{1-4}$ -Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 Methylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R_{10} substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei R_{10} wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Methylgruppen substituierte Imidazolylgruppe,

eine C_{5-7} -Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R_{10} substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei R_{10} wie vorstehend erwähnt definiert ist, oder

F und G zusammen ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom,

eine gegebenenfalls ab Position 2 durch eine Hydroxy- oder C_{1-4} -Alkoxygruppe substituierte C_{1-6} -Alkoxygruppe,

eine C_{1-6} -Alkoxygruppe, die durch eine R_6O-CO- , $(R_7O-PO-OR_8)$ - oder $(R_7O-PO-R_9)$ -Gruppe substituiert ist, wobei R_6 bis R_9 wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine C_{4-7} -Cycloalkoxy- oder C_{3-7} -Cycloalkoxy- C_{1-4} -alkoxygruppe, eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 C_{1-4} -Alkylgruppen substituierte Aminogruppe,

eine 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R_{10} substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, wobei R_{10} wie vorstehend erwähnt definiert ist,

mit der Maßgabe bedeuten, daß mindestens einer der Reste E, G oder F zusammen mit G eine R_6O-CO- , $(R_7O-PO-OR_8)-$ oder $(R_7O-PO-R_9)-$ -Gruppe oder

D zusammen mit E eine $R_9CO-O-(R_eCR_f)-O-CO-$, $(R_7O-PO-OR_8)-$ oder $(R_7O-PO-R_9)-$ -Gruppe enthält,

wobei unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Resten erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe zu verstehen ist, die jeweils durch R_{12} monosubstituiert, durch R_{13} mono-, di- oder trisubstituiert oder durch R_{12} monosubstituiert und zusätzlich durch R_{13} mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

R_{12} eine Cyano-, Carboxy-, C_{1-4} -Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkylaminocarbonyl-, Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkylsulfonyl-, C_{1-4} -Alkylsulfinyl-, C_{1-4} -Alkylsulfonyl-, Hydroxy-, C_{1-4} -Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethoxy-, Nitro-, Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-amino-, C_{1-4} -Alkylcarbonylamino-, $N-(C_{1-4}$ -Alkyl)- C_{1-4} -alkylcarbonylamino-, C_{1-4} -Alkylsulfonylamino-, $N-(C_{1-4}$ -Alkyl)- C_{1-4} -alkylsulfonyl-amino-, Aminosulfonyl-, C_{1-4} -Alkylaminosulfonyl- oder Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-aminosulfonylgruppe oder eine Carbonylgruppe, die durch eine 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder $N-(C_{1-4}$ -Alkyl)-imino-Gruppe ersetzt sein kann, und

R_{13} ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine C_{1-4} -Alkyl-, Trifluormethyl- oder C_{1-4} -Alkoxygruppe oder

zwei Reste R_{13} , sofern sie an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, zusammen eine C_{3-5} -Alkylen-, Methylendioxy- oder 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe darstellen,

und ferner unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Resten erwähnten Heteroarylgruppen eine 5-gliedrige heteroaromatische Gruppe, die eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und ein oder zwei Stickstoffatome enthält, oder

eine 6-gliedrige heteroaromatische Gruppe zu verstehen ist, die ein, zwei oder drei Stickstoffatome enthält,

wobei die vorstehend erwähnten 5-gliedrigen heteroaromatischen Gruppen jeweils durch 1 oder 2 Methyl- oder Ethylgruppen und die vorstehend erwähnten 6-gliedrigen heteroaromatischen Gruppen jeweils durch 1 oder 2 Methyl- oder Ethylgruppen oder durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine Trifluormethyl-, Hydroxy-, Methoxy- oder Ethoxygruppe substituiert sein können,

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

2. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R_a ein Wasserstoffatom,

R_b eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R_1 bis R_3 substituiert ist, wobei

R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine Methyl-, Trifluormethyl-, Ethinyl-, Methoxy- oder Cyanogruppe und

R_3 ein Wasserstoffatom darstellen,

R_c und R_d jeweils ein Wasserstoffatom,

X eine durch eine Cyanogruppe substituierte Methingruppe oder ein Stickstoffatom,

A eine Iminogruppe,

B eine Carbonylgruppe,

C eine 1,1- oder 1,2-Vinylengruppe, eine Ethinyl- oder 1,3-Butadien-1,4-ylengruppe,

D eine geradkettige C_{1-3} -Alkylengruppe oder eine $-CO-NH-C_{2-3}$ -alkylengruppe, in der der Alkylenteil geradkettig ist und die Verknüpfung mit der benachbarten Gruppe C über die Carbonylgruppe erfolgt,

oder, falls D an ein Kohlenstoffatom des Restes E gebunden ist, auch eine Bindung,

E eine R_6O-CO -alkylen- NR_5 -Gruppe, in der der Alkylenteil, welcher geradkettig ist und 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, zusätzlich durch eine Methyl-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Methoxycarbonylmethyl- oder Ethoxycarbonylmethylgruppe substituiert sein kann, wobei

R_5 eine C_{1-4} -Alkyl-, $R_6O-CO-CH_2$ -, Cyclopropyl- oder Cyclopropylmethylgruppe und

R_6 eine C_{1-6} -Alkyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, C_{3-6} -Cycloalkylmethyl- oder Benzylgruppe darstellen,

eine durch eine R_6O-CO -Gruppe substituierte Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe oder eine durch eine $R_6O-CO-CH_2$ -Gruppe substituierte Piperidinogruppe, in denen R_6 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine 4-Piperidinylgruppe, die in 1-Stellung durch eine $R_6O-CO-C_{1-3}$ -alkylgruppe substituiert ist, in der der Alkylteil geradkettig ist und R_6 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Piperazinogruppe, die in 4-Stellung durch eine $R_6O-CO-C_{1-3}$ -alkylgruppe substituiert ist, in der der Alkylteil geradkettig ist und R_6 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Piperazinogruppe, die in 4-Stellung durch eine Methylgruppe und in 2- oder 3-Stellung durch eine R_6O-CO -gruppe substituiert ist, wobei R_6 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine $(R_7O-PO-OR_8)-CH_2-NR_5-$ oder $(R_7O-PO-R_9)-CH_2-NR_5$ -Gruppe, wobei R_5 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

R_7 und R_8 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine Methyl-, Ethyl- oder $R_9CO-O-(R_eCR_f)-$ Gruppe, wobei

R_e ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe,

R_f ein Wasserstoffatom und

R_9 eine C_{1-4} -Alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy- oder C_{5-6} -Cycloalkoxygruppe darstellen,

und R_9 eine Methyl- oder Ethylgruppe darstellen,

oder D zusammen mit E ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Trifluormethyl-, Phenyl- oder $R_9CO-O-(R_eCR_f)-O-CO$ -Gruppe, in der R_e bis R_9 wie vorstehend erwähnt definiert sind,

F eine $-O-C_{1-4}$ -alkylengruppe, in der der Alkylenteil geradkettig und mit dem Rest G veknüpft ist, oder ein Sauerstoffatom, wobei dieses nicht mit einem Stickstoffatom des Restes G verknüpft sein kann, und

G eine R_6O-CO -alkylen- NR_5 -Gruppe, in der der Alkylenteil, welcher geradkettig ist und 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, zusätzlich durch eine Methyl-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Methoxycarbonylmethyl- oder Ethoxycarbonylmethylgruppe substituiert sein kann, wobei R_5 und R_6 wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine durch eine R_6O-CO -Gruppe substituierte Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe oder eine durch $R_6O-CO-CH_2$ -Gruppe substituierte Piperidinogruppe, in denen R_6 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine 4-Piperidinylgruppe, die in 1-Stellung durch eine $R_6O-CO-C_{1-3}$ -alkylgruppe substituiert ist, in der der Alkylteil geradkettig ist und R_6 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine Piperazinogruppe, die in 4-Stellung durch eine $R_6O-CO-C_{1-3}$ -alkylgruppe substituiert ist, in der der Alkylteil geradkettig ist und R_6 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

oder F und G zusammen ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine R_6O-CO -Gruppe substituierte C_{1-3} -Alkoxygruppe, in der R_6 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

mit der Maßgabe bedeuten, daß mindestens einer der Reste E, G oder F zusammen mit G eine R_6O-CO -, $(R_7O-PO-OR_8)$ - oder $(R_7O-PO-CH_3)$ -Gruppe oder

D zusammen mit E eine $R_gCO-O-(R_eCR_f)-O-CO$ -Gruppe enthält,

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

3. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R_a ein Wasserstoffatom,

R_b eine durch die Reste R_1 bis R_3 substituierte Phenylgruppe, in der

R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom und

R_3 ein Wasserstoffatom darstellen,

R_c und R_d jeweils ein Wasserstoffatom,

X ein Stickstoffatom,

A eine Iminogruppe,

B eine Carbonylgruppe,

C eine 1,2-Vinylengruppe,

D eine Methylen- oder $-CO-NH-C_{2-3}-$ alkylengruppe, in der der Alkylenteil geradkettig ist und die Verknüpfung mit der benachbarten Gruppe C über die Carbonylgruppe erfolgt,

E eine $R_6O-CO-CH_2-NR_5$ -Gruppe, in der

R_5 eine Methyl- oder $R_6O-CO-CH_2$ -Gruppe darstellt und R_6 jeweils eine C_{1-4} -Alkyl- oder Cyclohexylgruppe bedeutet,

oder D zusammen mit E ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

F eine $-O-C_{1-3}-$ alkylengruppe, in der der Alkylenteil geradkettig und mit dem Rest G verknüpft ist, oder ein Sauerstoffatom, wobei dieses nicht mit einem Stickstoffatom des Restes G verknüpft sein kann, und

G eine 4-Piperidinylgruppe, die in 1-Stellung durch eine $R_6O-CO-C_{1-3}$ -alkylgruppe substituiert ist, oder eine Pipera-

zinogruppe, die in 4-Stellung durch eine $R_6O-CO-C_{1-3}$ -alkylgruppe substituiert ist, in denen jeweils der Alkylteil geradkettig ist und R_6 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

oder F und G zusammen ein Wasserstoffatom oder eine Methoxygruppe mit der Maßgabe bedeuten, daß mindestens einer der Reste E oder G eine R_6O-CO -Gruppe enthält,

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

4. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

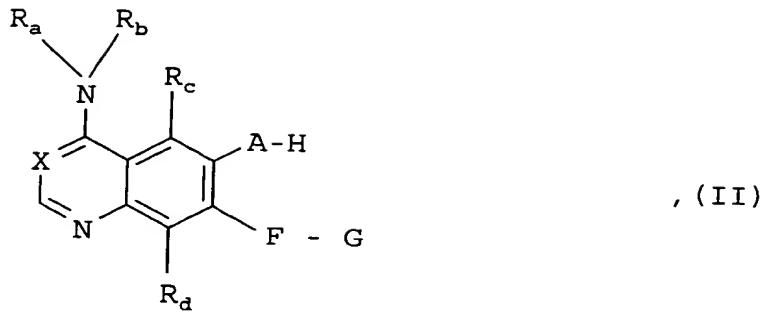
5. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 4 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

6. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von benignen oder malignen Tumoren, zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen der Atemwege und der Lunge sowie zur Behandlung von Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes und der Gallengänge und -blase geeignet ist.

7. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

8. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



, (II)

in der

R_a bis R_d, A, F, G und X wie in den Ansprüchen 1 bis 3 erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



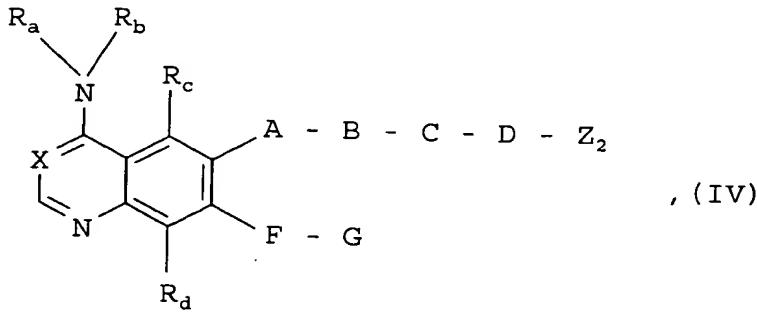
, (III)

in der

B bis E wie in den Ansprüchen 1 bis 3 erwähnt definiert sind und

Z₁ eine Austrittsgruppe oder eine Hydroxygruppe darstellt, umgesetzt wird oder

b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der der Rest E über ein Stickstoffatom mit dem Rest D verknüpft ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel



, (IV)

in der

R_a bis R_d, A bis D, F, G und X wie in den Ansprüchen 1 bis 3 erwähnt definiert sind und

Z_2 eine Austrittsgruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

$H - E'$, (V)

in der

E' einen der für E in den Ansprüchen 1 bis 3 erwähnten Reste darstellt, der über ein Stickstoffatom mit dem Rest D verknüpft ist, umgesetzt wird und

gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, mittels Acylierung oder Sulfonylierung in eine entsprechende Acyl- oder Sulfonylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxy- oder Hydroxyphosphorylgruppe enthält, mittels Veresterung in einen entsprechenden Ester der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxy- oder Estergruppe enthält, mittels Umsetzung mit einem entsprechenden Amin in ein entsprechendes Amid der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder

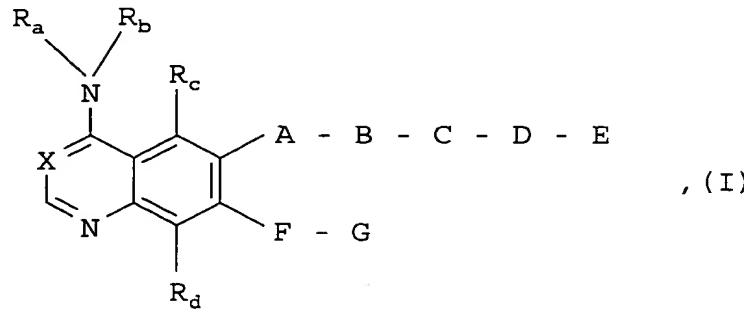
erforderlichenfalls ein bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen verwendeter Schutzrest wieder abgespalten wird und/oder

gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträgliche Salze übergeführt wird.

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel



in der

R_a bis R_d , A bis G und X wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze, insbesonders deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch Tyrosinkinasen vermittelte Signaltransduktion, deren Verwendung zur Behandlung von Krankheiten, insbesondere von Tumorerkrankungen, von Erkrankungen der Lunge und der Atemwege und deren Herstellung.